

实验研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.14.011

电针“内关”“中脘”穴组对功能性消化不良模型大鼠胃动力以及胃窦组织代谢物的影响

周竞颖, 尹鸿智, 刘倩, 徐璇, 来奕恬, 张国山, 钟欢, 刘密[✉]

湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 410208

[摘要] **目的** 探讨电针“内关”“中脘”穴组治疗功能性消化不良(FD)的可能作用机制。**方法** SPF级雄性SD大鼠随机分为模型组、内关组、中脘组、内关-中脘组, 每组8只。除正常组外, 其余各组大鼠采用0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃联合小平台站立训练建立FD大鼠模型。造模成功后, 正常组、模型组大鼠予以捆绑, 每天30 min, 持续7天; 内关组、中脘组、内关-中脘组分别予以电针干预“内关”“中脘”以及“内关”“中脘”穴组, 采用连续波, 频率2 Hz, 电流强度1 mA, 每天30 min, 持续干预7天。观察各组大鼠一般情况, 干预结束后测量各组大鼠体质量、进食量, 计算胃排空率; 取胃窦组织行HE染色, 观察大鼠胃窦组织病理形态学改变; Western Blot法检测胃窦组织中降钙素基因相关肽(CGRP)、胃饥饿素(Ghrelin)蛋白表达; 液相色谱-质谱联用(LC-MS)检测胃窦组织代谢物含量, 通过相关分析筛选出差异代谢物, 利用Metabo Analyst 5.0和KEGG数据库进行代谢通路分析。**结果** 光镜下可见各组胃窦组织结构完整, 腺体丰富, 胃黏膜未见明显炎症、水肿等损伤, 均为正常组织。与正常组比较, 模型组大鼠体质量、进食量以及胃排空率降低, 胃窦组织Ghrelin蛋白表达降低、CGRP蛋白表达升高($P<0.01$)。与模型组比较, 内关组、中脘组、内关-中脘组大鼠体质量、进食量、胃排空率均上升, 内关组CGRP蛋白表达降低, 中脘组、内关-中脘组Ghrelin蛋白表达上升、CGRP蛋白表达降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。与内关-中脘组比较, 中脘组、内关组Ghrelin蛋白表达显著降低, CGRP蛋白表达显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。代谢组学结果显示, 与正常组比较, 模型组大鼠胃窦组织中代谢物二磷酸腺苷核糖、一磷酸腺苷、二磷酸腺苷等含量下降; 与模型组比较, 内关组二磷酸腺苷核糖、二磷酸腺苷、胞磷胆碱含量上升, 中脘组烟碱腺嘌呤二核苷酸、胞苷二磷酸乙醇胺、胞磷胆碱等含量升高, 内关-中脘组二磷酸腺苷核糖、胞苷二磷酸乙醇胺、胞磷胆碱等含量上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较, 内关-中脘组大鼠差异性代谢产物的主要代谢通路分别为甘油磷脂代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢、嘌呤代谢、淀粉和蔗糖代谢。**结论** 电针“内关”“中脘”穴组能有效调节FD大鼠胃肠动力, 改善FD症状, 作用优于单用“内关”“中脘”穴, 其作用机制可能与相关差异代谢物影响能量代谢、糖代谢、核苷酸代谢, 从而调节胃肠动力激素有关。

[关键词] 功能性消化不良; 电针; 内关; 中脘; 胃动力; 代谢组学; 降钙素基因相关肽; 胃饥饿素

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种以胃和十二指肠功能障碍为特征的非器质性

疾病, 表现为上腹痛综合征和餐后窘迫综合征两种类型^[1]。FD的发病率高, 呈逐年增高的趋势, 且病情反复, 严重影响患者的生活质量^[2]。FD的具体发病机制目前并未完全清楚, 但已有研究证实其发病与胃肠道运动异常、内脏高敏感性等相关^[3]。研究显示, 针刺可显著改善FD患者的临床症状, 提高生活质量^[4-5]。针刺信号通过穴位皮肤的传入神经传入, 在中枢神经系统由脊髓、迷走神

基金项目:国家自然科学基金(81904097);国家中医药管理局2022年青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号);湖南省中医药科研计划项目(C2022027);湖南省卫生健康委员会2024年度卫生科研课题(W20243084);湖南省自然科学基金(2023JJ30457, 2023JJ60338);湖南省教育厅科学研究项目(21A0235);长沙市自然科学基金(kq2208183)

✉ 通讯作者:7417091@qq.com

经复合体、下丘脑参与整合信息后,由交感神经、副交感神经传出,通过胃肠黏膜神经丛和肌间神经丛作用于胃肠道,从而达到治疗胃肠道疾病的目的^[6-7]。本课题组前期研究发现,内关、中脘是针刺治疗FD的临床常用穴组^[8],但其作用机制仍不明确。在系统生物学的基础上,代谢组学通过对机体状态的整体描述反映物质的代谢途径^[9]。基于此,本实验采用液相色谱-质谱联用(LC-MS)代谢组学方法,观察电针“内关”和“中脘”穴组与单用“内关”“中脘”对FD大鼠胃窦组织中差异代谢物的影响,为临床实践和进一步研究提供依据。本实验已通过湖南中医药大学动物实验中心伦理审核批准(审批号:LL20200208)。

1 材料

1.1 动物

SPF级SD雄性7日龄大鼠56只,体质量8~10 g; SPF级SD雌性大鼠7只,体质量260~280 g。实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,由湖南斯莱克景达实验动物公司提供。每8只雄性7日龄大鼠配雌性大鼠1只(提供母乳)饲养于1笼,饲养于湖南中医药大学动物实验中心,温度(24±2)℃,相对湿度(60±10)%,12 h/12 h光暗循环。

1.2 主要试剂与仪器

碘乙酰胺(批号:I811738)、蔗糖(批号:S818046),上海麦克林生化科技股份有限公司;4%多聚甲醛(货号:BL539A)、裂解液(货号:BL509A)、BCA蛋白测定试剂盒(货号:BL521A)、ECL化学发光剂溶液(货号:BL520A),北京兰杰柯科技有限公司;HE染液(批号:G1005),武汉赛维尔生物科技有限公司;SDS-PAGE预制胶套装(批号:MD911919),北京百奥思科生物医学技术有限公司;降钙素基因相关肽(CGRP)抗体(批号:DF7386)、胃饥饿素(Ghrelin)抗体(批号:DF6389)、GAPDH(批号:AF7021)、山羊抗兔IgG(批号:S0001),美国Affinity Bioscience公司;乙腈(批号:100030)、甲醇(批号:106035)、超纯水(批号:101262)、甲酸(批号:822254)、碳酸氢铵(批号:101962),美国Sigma-Aldrich公司。

电子天平(BCE224-1CCN型),德国Sartorius公司;组织包埋机(JBP5型),武汉俊杰电子有限公司;石蜡切片机(RM2016型),上海徕卡仪器有限公司;电子针疗仪(SDZ-II型)、针灸针(0.25 mm×25 mm),苏州医疗用品厂有限公司;电

泳仪(1645070型)、电转仪(BE6085型)、Chemi-Doc MP化学发光成像系统(170-8280型),美国Bio-Rad公司;凝胶成像系统(GelDoc-It310型),美国UVP公司;光学显微镜(Nikon Eclipse E100型),日本Nikon公司;液相色谱-质谱联用仪(4500MD型),美国AB SCIEX公司。

1.3 模型制备及分组

采用随机数字表法将56只7日龄雄性SD大鼠分为正常组16只、造模组40只。将造模组大鼠适应性喂养3天后参考文献[10]建立FD大鼠模型:于出生第10天开始采用0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液(将0.1 mg碘乙酰胺溶解于100 ml 2%蔗糖溶液中)0.2 ml灌胃;正常组大鼠采用2%蔗糖溶液0.2 ml灌胃;两组均每日1次,连续6天。待到大鼠出生第22天时分笼,采用标准饲料(饲料代码:LAD 0021,南通特洛菲饲料科技有限公司)喂养。至大鼠出生第43天,造模组大鼠给予改良小平台站立训练:自制站立箱(60 cm×60 cm×40 cm)中固定10个圆柱(直径6.5 cm,高10 cm),训练时先向站立箱中注水,以水面到达小平台圆柱下约2 cm为宜,水温控制在(22±2)℃,将大鼠放入小平台圆柱上,大鼠在圆柱上可以自由活动,一旦进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中,以此造成大鼠劳倦;每日下午5:00至次日早上7:00进行小平台站立训练,每天14 h,连续14天。正常组大鼠自由进食、饮水,不进行小平台站立训练。

采用随机数字表法选取8只正常组和8只造模组大鼠进行模型评价。与正常组大鼠比较,造模组大鼠出现精神状态差,毛发枯乱,灵敏度降低,饮食、体质量明显减少,部分大鼠出现大便稀溏;取胃组织发现胃体过大、胃内容物较多,组织病理学显示胃窦组织无明显水肿炎症,提示FD大鼠模型制备成功^[11]。确认模型制备成功后,将剩余造模组32只大鼠采用随机数字表法分为模型组、内关组、中脘组、内关-中脘组,每组8只。

1.4 干预方法

正常组、模型组大鼠予以抓取与捆绑固定30 min,每日1次,持续7天。内关组大鼠捆绑固定后,以75%酒精棉球消毒双侧“内关”,针灸针直刺3~5 mm;中脘组大鼠按照上述方法,针灸针直刺“中脘”3~5 mm;内关-中脘组按照上述方法,直刺双侧“内关”和“中脘”3~5 mm;为避免电流通过心脏,三组均需在“内关”“中脘”近心端2~

3 mm 处增加一辅助针^[12], 再连接电针仪。采用连续波, 频率 2 Hz, 电流强度 1 mA, 以针柄轻微抖动为度, 每次治疗 30 min, 每日 1 次, 持续 7 天。穴位参照《实验动物常用穴位名称与定位第 2 部分: 大鼠》^[13] 进行定位。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 一般状况与行为 实验期间观察并记录大鼠的皮毛色泽、大便情况、精神状态、活动量。

1.5.2 体质量和进食量 末次电针干预次日使用电子天平记录各组大鼠的体质量, 并记录日进食量。大鼠日进食量(g) = (末次干预日上午 9 时投放饲料量 - 末次干预次日上午 9 时剩余饲料量) / 每笼大鼠数量。

1.5.3 胃排空率 测量体质量后, 各组大鼠禁食不禁水 90 min 后处死, 开腹结扎胃贲门、幽门, 摘取全胃, 称取胃全重, 把胃沿胃小弯剪开, 用 0℃ 预冷的 0.9% 氯化钠溶液冲洗干净, 清洁滤纸吸干水分, 称量胃净重, 计算胃排空率。胃排空率(%) = $[1 - (\text{胃全重} - \text{胃净重}) \div \text{日进食量}] \times 100\%$ 。

1.5.4 HE 染色观察大鼠胃窦组织形态 每只大鼠取胃窦组织 3 份, 其中一份约 1 cm×1 cm×1 cm, 置于 4% 多聚甲醛固定 24 h, 常规脱水、石蜡包埋制作切片(厚度为 5 μm), 行 HE 染色后, 光学显微镜下观察胃窦组织形态。另两份各约 50 mg 经液氮淬灭后冷冻保存。

1.5.5 Western Blot 法检测大鼠胃窦组织 CGRP、Ghrelin 蛋白表达 50 mg 胃窦组织加 500 μl 裂解液, 混匀后匀浆机匀浆 4 min, 冰上裂解 30 min, 离心后取上清, BCA 法测蛋白浓度。将 30 μg 试样加入 loading buffer, 沸水浴 10 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 按蛋白分子量制备 SDS-PAGE 胶。将胶上的蛋白电转移到 PVDF 膜上, 在 5% 脱脂奶粉封闭液中浸泡 1 h。再加入 CGRP、Ghrelin 一抗(稀释比例均为 1:1000), 4℃ 过夜; 加入二抗(稀释比例 1:8000), 室温孵育 1 h。将 PVDF 膜与化学发光剂溶液(ECL)反应 2 min, 于暗室中曝光显影。再进行灰度分析, 以目的蛋白与内参灰度值比值作为相对表达量。

1.5.6 胃组织代谢组学检测 取 50 mg 胃窦组织, 0℃ 条件下按照 4 ml/g 的比例加入甲醇匀浆 1 min, 再按照 4 ml/g 的比例加入三氯甲烷, 2.85 ml/g 的比例加入双蒸水匀浆 1 min、涡旋 1 min, 静置离心后取上层液体 0.5 ml、下层液体 0.5 ml。上层液体经冷冻干燥后去除水和甲醇, 下层液体经蒸发后去除

三氯甲烷。冻干后的粉末 -80℃ 保存。取上层液体和下层液体的冻干粉末中加入 80% 的乙腈水溶液 100 μl 复溶, 涡旋, 在 4℃、12 000 r/min (离心半径为 10 cm) 离心 15 min 后分别取 40 μl 上清液 -20℃ 保存待 LC-MS 检测。

正离子模式: BEHC8(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 柱温 50℃, 水相(A)为 0.1% 甲酸水溶液, 有机相(B)为乙腈。洗脱条件: 0~0.5 min, 95% A; 0.5~24 min, 95%~0% A; 24~28 min, 0% A; 28~28.1 min, 0%~95% A; 28.1~30 min, 95% A。流动相流速为 0.35 ml/min; 进样量 10 μl。负离子模式: HSS T3 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) 色谱柱, 柱温 50℃, 水相(A)为 6.5 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 有机相(B)为 6.5 mmol/L 碳酸氢铵溶解于甲醇与水的混合溶液, 甲醇与水的体积比 95:5。洗脱条件: 0~0.5 min, 98% A; 0.5~20 min, 98%~0% A; 20~24 min, 0% A; 24~24.1 min, 0%~98% A; 24.1~26 min, 98% A。流动相流速为 0.35 ml/min; 进样量 10 μl。离子源参数: 电喷雾电离源(ESI)为质谱离子源, 正/负离子模式, 喷雾电压为 4.5 kV, 鞘气和辅助气(氮气, 99.99%)流量分别为 1.5 L/min 和 4.5 L/min, 离子传输杆温度为 320℃, 碰撞气(氩气, 99.999%)压力为 23.8 Pa。扫描宽度为 m/z=0.001, 扫描时间为 0.2 s。

LC-MS 实验数据整理并分析, 用 ProteoWizard (v3.0.8789) 将原始数据存储为“.mzXML”格式后, 上传到 XCMS, 矫正谱峰、峰对齐, 得到峰面积等信息, 再用主成分分析(PCA)对所有组别进行直观的组间分离, 然后用偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)和正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)最大化组间差异。同时, 通过 OPLS-DA 模型并使用正交偏最小二乘法判别分析 s 形图(S-plot)分析潜在的变量。最后, 根据样本 OPLS-DA 模型变量的重要性[差异贡献度(VIP)>1]以及 t 检验(P<0.05)寻找差异代谢物, 并利用网站 MetPA(<https://www.metaboanalyst.ca/>)进行代谢通路分析。筛选后的峰, 通过检索实验室自建数据库、整合公共库以及 metDNA 方法得到代谢物鉴定信息。再将经数据库鉴定的内源性代谢产物的 KEGG 代码或 HMDB 代码导入 MetaboAnalyst 5.0 网站进行代谢通路分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行其他数据分析。计量资料均符合正态分布, 以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 方差齐者, 多组间比较采用单因素方差分

析, 两两比较采用最小显著差异 (LSD) 检验; 若方差不齐则用 Dunnett's T° 分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

实验期间正常组大鼠毛发光滑顺泽, 饮食正常, 精神状态良好, 活动敏捷, 皮肤弹性好, 大便成形, 呈黄褐色; 模型组大鼠毛色干枯不荣, 食欲下降, 精神倦怠嗜卧, 消瘦, 喜蜷缩聚堆, 大便质地稀溏, 呈黄色; 与模型组比较, 内关组、中脘组、内关-中脘组大鼠毛色稍有光泽, 进食量、活动度、灵敏度明显改善, 抓捕时反抗, 粪便稍干, 内关组、中脘组、内关-中脘组大鼠进食量和活动度等表现无明显差异。

2.2 各组大鼠胃窦组织大体观察及病理形态学结果

与正常组比较, 模型组胃体明显增大, 食物残留明显增多; 与模型组比较, 内关组、中脘组以及内关-中脘组大鼠胃体缩小, 胃内残留食物减少。图 1 示, 各组大鼠胃组织黏膜层完整, 上皮细胞及腺体排列紧密有序, 黏膜固有层细胞完整, 形态正常, 未见明显炎症反应、水肿等病理损伤, 均呈正常组织表现。

2.3 各组大鼠体质量、进食量以及胃排空率比较

表 1 示, 与正常组比较, 模型组大鼠体质量、进食量以及胃排空率显著降低 ($P<0.01$)。与模型组比较, 内关组、中脘组、内关-中脘组大鼠体质量、进食量、胃排空率均显著上升 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 内关组、中脘组、内关-中脘组三组之间体质量、进食量、胃排空率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠体质量、进食量、胃排空率比较
Table 1 Changes in body weight, food intake, and gastric emption rate of rats in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	体质量/g	进食量/g	胃排空率/%
正常组	8	386.38±20.29	32.75±1.27	66.78±13.47
模型组	8	276.38±24.01 ^{a)}	24.10±1.29 ^{a)}	33.54±11.78 ^{a)}
内关组	8	314.50±24.91 ^{b)}	32.27±1.92 ^{b)}	59.43±7.51 ^{b)}
中脘组	8	302.13±15.80 ^{c)}	33.54±1.33 ^{b)}	68.16±10.37 ^{b)}
内关-中脘组	8	298.80±18.97 ^{c)}	32.01±1.85 ^{b)}	67.37±5.75 ^{b)}

注: a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与模型组比较, $P<0.01$; c) 与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.4 各组大鼠胃窦组织中 Ghrelin、CGRP 蛋白相对表达量比较

表 2 示, 与正常组比较, 模型组大鼠 Ghrelin 蛋白表达显著降低, CGRP 蛋白表达显著上升 ($P<0.01$)。与模型组比较, 中脘组、内关-中脘组大鼠 Ghrelin 蛋白表达显著上升, CGRP 蛋白表达显著降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 内关组大鼠 CGRP 蛋

表 2 各组大鼠胃窦组织中 Ghrelin、CGRP 蛋白相对表达量比较
Table 2 Comparison of relative expression of Ghrelin and CGRP proteins in gastric antrum tissues of rats in each group ($/\beta$ -actin, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	Ghrelin	CGRP
正常组	8	0.56±0.05	0.12±0.01
模型组	8	0.20±0.05 ^{a)}	0.53±0.02 ^{a)}
内关组	8	0.26±0.04 ^{b)}	0.42±0.01 ^{b) c)}
中脘组	8	0.35±0.05 ^{d) e)}	0.36±0.04 ^{b) c)}
内关-中脘组	8	0.50±0.04 ^{e)}	0.23±0.02 ^{c)}

注: Ghrelin, 胃饥饿素; CGRP, 降钙素基因相关肽。
a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与内关-中脘组比较, $P<0.01$; c) 与模型组比较, $P<0.01$; d) 与模型组比较, $P<0.05$; e) 与内关-中脘组比较, $P<0.05$ 。

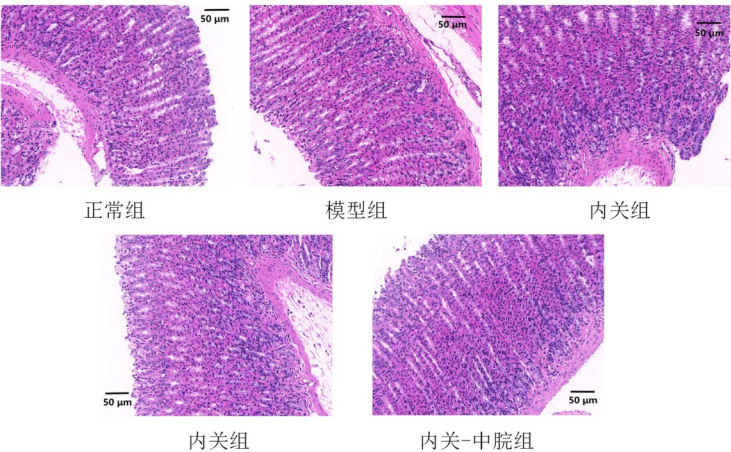
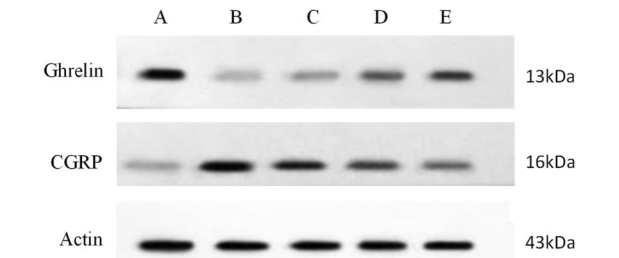


图 1 各组大鼠胃窦组织 HE 染色结果 (×200)

Figure 1 HE staining results of rat gastric antrum tissues in each group (×200)

白表达显著降低 ($P<0.01$), Ghrelin 蛋白表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与内关-中脘组比较, 中脘组、内关组 Ghrelin 蛋白表达显著降低, CGRP 蛋白表达显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组大鼠胃窦组织中 Ghrelin、CGRP 蛋白电泳图见图 2。



注: Ghrelin, 胃饥饿素; CGRP, 降钙素基因相关肽; A, 正常组; B, 模型组; C, 内关组; D, 中脘组; E, 内关-中脘组。

图2 各组大鼠胃窦组织中 Ghrelin、CGRP 蛋白电泳图
Figure 2 Electrophoresis of Ghrelin and CGRP proteins in gastric antrum tissues of rats in each group

2.5 各组大鼠胃窦组织差异性代谢物分析结果

2.5.1 正常组与模型组大鼠胃窦组织差异性代谢物分析 PCA 主成分分析结果显示, 正常组与模型组的胃窦组织代谢模式虽不能分离, 但两组存在分离趋势; PLS-DA 分析着重强调组间差异, 结果表明两组分离明显, 组间有明显差异。为进一步筛选差异代谢物, 通过 OPLS-DA 建立正常组与模型组之间的统计模型, 同时通过置换检验中模型适应性 (R^2Y)、预测能力 (Q^2) 的参数对模型质量进行评估, $R^2Y=0.814$ 、 $Q^2=-0.215$ 且 $P<0.05$, 说明本模型可靠且具有统计学意义。根据 OPLS-DA 的 VIP 值 >1 筛选出区分两组的差异变量, 进一步进行两组大鼠之间差异代谢物的 VIP 值 ($VIP>1$) 和 P 值 ($P<0.05$) 的比较。表 3 示, 与正常组比较, 模型组大鼠胃窦组织中代谢物二磷酸腺苷核糖、一磷酸腺苷、二磷酸腺苷、烟碱腺嘌呤二核苷酸、胞苷二磷酸乙醇胺、胞磷胆碱、一磷酸次黄苷、肌苷酸、麦芽三糖、尿苷二磷酸葡萄糖、尿苷二磷酸半乳糖、尿苷酸、腺苷、鸟苷酸、黄嘌呤含量下降。

2.5.2 模型组与中脘组大鼠胃窦组织差异性代谢物分析 模型组与中脘组进行 PCA 及 PLS-DA 分析后, 发现两组间可以明显区分, 说明两组代谢物差异明显。在进行差异代谢物筛选前先进行 OPLS-DA, 置换检验中 $R^2Y=0.846$ 、 $Q^2=-0.08$ 且 $P<0.05$, 说明本模型可靠且具有统计学意义。根据 OPLS-DA 的 VIP 值、 P 值筛选并分析两组间差异代谢物, 表 4 示, 与模型组比较, 中脘组胃窦组织中代谢物

表3 正常组与模型组大鼠胃窦组织中差异性代谢物筛选及变化结果

Table 3 Results of differential metabolite screening and changes in gastric antrum tissues of rats in normal and model groups

代谢物名称	VIP 值	P 值	变化趋势
二磷酸腺苷核糖	1.87	<0.01	↓
一磷酸腺苷	1.87	0.03	↓
二磷酸腺苷	1.82	<0.01	↓
烟碱腺嘌呤二核苷酸	1.82	0.02	↓
胞苷二磷酸乙醇胺	1.74	<0.01	↓
胞磷胆碱	1.60	0.01	↓
一磷酸次黄苷	1.49	0.01	↓
肌苷酸	1.48	0.01	↓
麦芽三糖	1.46	0.03	↓
尿苷二磷酸葡萄糖	1.45	0.04	↓
尿苷二磷酸半乳糖	1.42	0.04	↓
尿苷酸	1.41	0.02	↓
腺苷	1.31	<0.01	↓
鸟苷酸	1.31	0.02	↓
黄嘌呤	1.28	0.04	↓

注: VIP, 差异贡献度; ↓表示与正常组比较模型组代谢物下降。

表4 模型组与中脘组胃窦组织中差异性代谢物筛选及变化结果

Table 4 Results of differential metabolite screening and changes in gastric antrum tissues between the model and Zhongwan (RN12) group

代谢物名称	VIP 值	P 值	变化趋势
烟碱腺嘌呤二核苷酸	1.73	0.04	↑
胞苷二磷酸乙醇胺	1.68	<0.01	↑
胞磷胆碱	1.66	0.01	↑
色氨酸	1.58	0.04	↑
苯丙氨酸	1.52	0.04	↑
牛磺酸	1.50	0.04	↑
酪氨酸	1.49	0.04	↑
尿酸	1.35	0.01	↑
尿苷酸	1.33	0.01	↑
脱氧鸟苷二磷酸	1.30	0.04	↑
鸟嘌呤	1.30	0.04	↑
N,N-二甲基甲酰胺	1.26	0.04	↑

注: VIP, 差异贡献度; ↑表示与模型组比较中脘组代谢物升高。

烟碱腺嘌呤二核苷酸、胞苷二磷酸乙醇胺、胞磷胆碱、色氨酸、苯丙氨酸、牛磺酸、酪氨酸、尿酸、尿苷酸、脱氧鸟苷二磷酸、鸟嘌呤、N,N-二甲基甲酰胺含量明显增高。

2.5.3 模型组与内关组大鼠胃窦组织差异性代谢物分析 模型组与内关组进行 PCA 及 PLS-DA 分析后, 发现两组间并不能明显区分。在进行差异代谢物筛选前先进行 OPLS-DA, 置换检验得 $R^2Y=0.815$ 、

$Q^2=-0.07$ 且 $P<0.05$, 说明本模型可靠且具有统计学意义。根据 OPLS-DA 的 VIP 值、 P 值筛选并分析两组间差异代谢物可得, 与模型组比较, 内关组胃窦组织中代谢物二磷酸腺苷核糖 (VIP=1.82, $P=0.02$)、二磷酸腺苷 (VIP=1.60, $P=0.04$)、胞磷胆碱 (VIP=1.59, $P=0.03$) 含量显著上升。

2.5.4 模型组与内关-中脘组大鼠胃窦组织差异性代谢物分析 模型组与内关-中脘组进行 PCA 及 PLS-DA 分析后, 发现两组间可以明显区分, 说明两组代谢物差异明显。在进行差异代谢物筛选前先进行 OPLS-DA, 通过置换检验得 $R^2Y=0.759$ 、 $Q^2=-0.527$ 且 $P<0.05$, 说明本模型可靠且具有统计学意义。根据 OPLS-DA 的 VIP 值、 P 值筛选并分析两组间差异代谢物, 表 5 示, 与模型组比较, 内关-中脘组胃窦组织中代谢物二磷酸腺苷核糖、胞苷二磷酸乙醇胺、胞磷胆碱、肌苷酸、尿苷酸、腺嘌呤、肌酸酐、dTDP-D-葡萄糖、色氨酸、牛磺酸含量显著上升, 5-氨基戊酸、果糖-6-磷酸、N,N-二甲基甲酰胺含量显著降低。

表 5 模型组与内关-中脘组胃窦组织中差异性代谢物筛选及变化结果
Table 5 Results of differential metabolite screening and changes in gastric antrum tissues between the model group and the Neiguan-Zhongwan (PC6-RN12) group

代谢物名称	VIP 值	P 值	变化趋势
二磷酸腺苷核糖	2.05	<0.01	↑
胞苷二磷酸乙醇胺	2.05	<0.01	↑
胞磷胆碱	2.05	<0.01	↑
肌苷酸	2.02	<0.01	↑
尿苷酸	1.75	0.01	↑
5-氨基戊酸	1.69	0.03	↓
果糖-6-磷酸	1.52	<0.01	↓
N,N-二甲基甲酰胺	1.34	0.04	↓
腺嘌呤	1.34	<0.01	↑
肌酸酐	1.30	0.01	↑
dTDP-D-葡萄糖	1.29	<0.01	↑
色氨酸	1.25	0.02	↑
牛磺酸	1.25	0.01	↑

注: VIP, 差异贡献度; ↑表示与模型组比较内关-中脘组代谢物升高; ↓表示与模型组比较内关-中脘组代谢物下降。

2.6 差异性代谢物的代谢通路分析

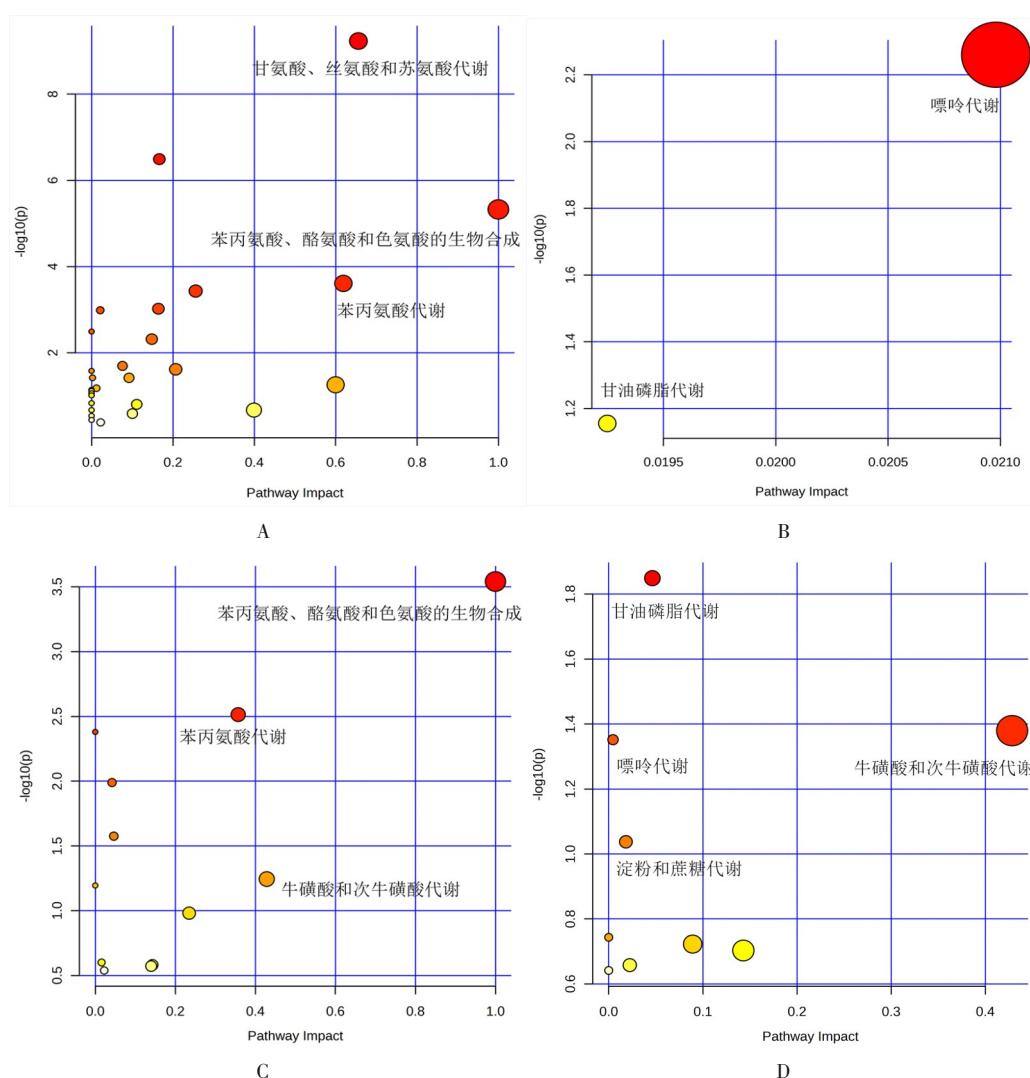
通过 MetaboAnalyst 5.0 对筛选的差异代谢物进行代谢通路分析, 结合 KEGG 数据库, 筛选潜在的关键代谢通路。与正常组比较, 模型组大鼠胃窦组织发生紊乱的主要代谢通路有 3 个, 分别为甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢, 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成, 苯丙氨酸代谢 (见图 3A)。与模型组比较, 内关组大鼠差异性代谢产物的主要代谢通路有 2 个, 分别为嘌呤代谢、甘油磷脂代谢 (见图 3B)。与模型组比较, 中脘组大鼠差异性代谢产物的主要代谢通路有 3 个, 分别为苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成, 苯丙氨酸代谢, 牛磺酸和次牛磺酸代谢 (见图 3C)。与模型组比较, 内关-中脘组大鼠差异性代谢产物的主要代谢通路有 4 个, 分别为甘油磷脂代谢, 牛磺酸和次牛磺酸代谢, 嘌呤代谢, 淀粉和蔗糖代谢 (见图 3D)。

3 讨论

根据 FD 的临床表现, 可归属于中医学“胃痛”“痞满”等范畴。内关为心包经络穴, 属八脉交会穴, 《医宗金鉴》曰:“内关阴维下总同”, 内关合阴维而会冲脉于心胸, 而阴维脉在腹部与脾经相合, 并经过胃脘部, 因此内关穴可疏通中焦郁滞之气。《针灸甲乙经》载:“胃胀者, 中脘主之”, 中脘穴位于腹部, 为八会穴之腑会, 又为胃之募穴, 可以调节脾胃气血, 治疗脾胃疾病。腧穴配伍效应并非单个腧穴效应的累加, 通过腧穴组合和相互作用可以产生更为广泛或新的效应^[14]。故本研究观察“中脘”“内关”穴组与“中脘”“内关”单穴使用对 FD 模型大鼠的效应差异。

内脏高敏感性是功能性胃肠道疾病发生的主要机制之一, 无论是中枢还是外周 CGRP 的释放均参与内脏敏感性变化^[15]。Ghrelin 是由胃黏膜内分泌细胞产生的脑肠肽, 它能够增加胃底的收缩, 缩短胃的移行性复合运动, 促进胃蠕动和刺激胃酸分泌, 是增强胃动力的主要治疗靶点^[16]。本研究结果显示, FD 模型大鼠精神状态差, 毛发枯乱, 饮食减少, 体质量明显减轻, 同时存在胃体过大、胃内容物残留、胃排空率明显下降等 FD 典型表现, 还出现胃窦组织 CGRP 蛋白表达升高和 Ghrelin 蛋白表达下降。电针干预的各组大鼠上述表现与指标出现不同程度改善, 提示电针可有效改善 FD 大鼠胃动力, 且相较于单穴, “内关”“中脘”配合使用在调节 FD 大鼠胃窦组织内脏敏感性 CGRP 和胃动力激素 Ghrelin 含量上效果更明显, 提示电针内关、中脘穴组效果优于内关或中脘单穴。

本实验通过胃窦组织代谢物结果, 进一步分析内关、中脘穴组与单穴使用疗效差异的可能机制。结果显示, 与正常组比较, 模型组胃窦组织代谢物



注：纵坐标 $-\log_{10}(p)$ 值由通路富集分析得出， $-\log_{10}(p)$ 代表 P 值；横坐标Pathway Impact值由通路拓扑分析得出，Pathway Impact值表明代谢物在通路中的影响值；气泡越大表示Pathway Impact值越大，颜色越红代表 $-\log_{10}(p)$ 值越大。

A，正常组 vs 模型组；B，模型组 vs 内关组；C，模型组 vs 中脘组；D，模型组 vs 内关-中脘组。

图3 各组大鼠胃窦组织差异性代谢产物的相关代谢通路气泡图

Figure 3 Bubble diagrams of relevant metabolic pathways that were altered in the gastric antrum tissues of rats in each group

二磷酸腺苷核糖、一磷酸腺苷、二磷酸腺苷、烟碱腺嘌呤二核苷酸等能量代谢相关代谢物含量明显降低。研究发现，FD的发病过程中胃肠平滑肌细胞存在能量代谢低下的状态，与线粒体三羧酸循环、氧化磷酸化相关^[17]；FD大鼠ATP合成减少可导致胃肠平滑肌收缩动力不足而引起胃肠动力障碍^[18]。烟碱腺嘌呤二核苷酸是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的还原态，能有效抑制活性氧的生成、减少线粒体断裂，起到线粒体保护、抗炎、抗凋亡的作用^[19]。尿苷二磷酸葡萄糖、尿苷二磷酸半乳糖都属于糖类代谢物质，能为胃肠平滑肌运动提供能量^[20]。麦芽三糖能促进肠道内双歧杆菌等益生菌生长繁殖，改善肠道菌群结构，调节肠道蠕动^[21]。肌苷酸是

一种重要的核苷酸，而一磷酸次黄苷是肌苷酸的磷酸酯，它们在能量代谢和合成其他嘌呤核苷酸的过程中都发挥着重要作用^[22]。由此可知，FD大鼠的胃窦组织中能量代谢、糖代谢、核苷酸代谢均处于异常状态，机体代谢明显紊乱。

本实验差异性代谢物分析结果显示，电针“内关”“中脘”穴组与两穴单用均可以引起胃窦组织中胞磷胆碱含量上升。脂质代谢物胞磷胆碱能够促进卵磷脂合成、保护神经，并可以提高中枢神经系统中去甲肾上腺素和多巴胺等儿茶酚胺类激素水平，从而影响FD患者的食欲和情绪^[23]。由此推测，这可能是电针干预各组FD大鼠改善食欲及进食量的原因之一。本研究中，中脘组以及内关-中

脘组胃窦组织代谢物牛磺酸、尿苷酸均较模型组显著升高。牛磺酸是中枢抑制性神经递质,能调节组织兴奋性^[24],同时能提高胃肠黏膜和内容物消化酶活性^[25]。尿苷酸可以补充嘧啶核苷酸池,以缓解线粒体DNA(mtDNA)损伤,维持线粒体功能,抑制细胞凋亡^[26]。研究发现,FD胃肠动力障碍的发生过程中伴随着线粒体结构、数目以及功能的改变^[27]。由此可见,电针“中脘”以及“内关”“中脘”穴组均可以调节FD大鼠胃肠神经递质信号传递,减少线粒体损伤,抑制细胞凋亡,同时提高消化酶活性,改善FD大鼠胃肠消化能力。

本研究结果还显示,电针内关-中脘组还能引起胃窦组织中代谢物肌苷酸、腺嘌呤等含量显著提高。肌苷酸可在磷酸酯酶的作用下形成肌苷,研究^[28]发现,肌苷作为肠道长双歧杆菌、梭状芽孢杆菌的代谢产物,可以促进先天淋巴细胞和CD4⁺T细胞产生白细胞介素22(IL-22),减轻炎症损伤。腺嘌呤通过AC/PKA通路能够有效抑制结肠促炎细胞因子的表达以及缓解结肠组织损伤^[29]。研究^[30-31]表明,针刺合谷或太冲单穴可以激活或负激活相应脑区,但膻穴配伍并不是多个单穴所激活脑区的单纯叠加,而是使特定区域脑功能区得到激活,调节特定脑区功能,以增强某种功效,从而实现疾病的特殊治疗作用。因此我们推测,内关-中脘配伍使用提高了膻穴的“效值”,且扩大了膻穴的“效域”,相较于单穴能够更广泛激活代谢物参与机体的功能活动。

通过对差异性代谢物的代谢通路进行分析,本研究发现电针“内关”单穴可能通过调节核苷酸和脂质代谢物,影响机体神经内分泌激素合成;电针“中脘”单穴可能通过氨基酸代谢影响神经递质分泌,保护胃黏膜,减轻FD症状;电针“内关”“中脘”穴组的相关差异代谢途径涉及能量代谢、脂质代谢、糖代谢、核苷酸代谢等,这可能是调节FD大鼠胃窦组织中代谢紊乱、改善胃动力的关键。

综上,“内关”“中脘”穴组电针干预能有效调节FD大鼠胃肠动力,改善FD症状,作用优于单用“内关”或“中脘”。电针“内关”主要通过影响核苷酸代谢和脂质代谢途径,电针“中脘”主要通过影响氨基酸代谢,电针“内关”“中脘”穴组主要通过影响相关能量代谢、脂质代谢、糖代谢、核苷酸代谢等方面从而达到治疗FD的效果,其具体的作用机制还需进一步研究。由于本实验样本量较少,只有部分指标能提示单穴及穴组间的疗效差

异,后期宜适当增大样本量,以提高结果准确度。另外,本实验只聚焦到FD大鼠胃窦组织相关指标及其差异代谢物,尚未涉及高级中枢系统的效应机制研究,因此内关、中脘穴组在高级中枢的作用机制还需下一步进行探讨。

参考文献

- [1] FORD AC, MAHADEVA S, CARBONE MF, et al. Functional dyspepsia [J]. Lancet, 2020, 396 (10263): 1689-1702.
- [2] MIWA H, NAGAHARA A, ASAKAWA A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021 [J]. J Gastroenterol, 2022, 57(2): 47-61.
- [3] SAYUK GS, GYAWALI CP. Functional dyspepsia: diagnostic and therapeutic approaches [J]. Drugs, 2020, 80 (13): 1319-1336.
- [4] 胡缤予,徐韬,赵凌. 近十年针灸治疗功能性消化不良研究的热点及趋势:基于文献关键词聚类分析[J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1327-1332.
- [5] 孙继飞,王智,陈丽梅,等. 针灸治疗功能性消化不良临床研究述评[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 559-564.
- [6] 孙嘉璐,吕宁. 电针治疗神经病理痛机制的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(3): 398-403.
- [7] 黄杨柳,孙睿睿,孙宁,等. 针刺调节内脏痛的中枢-与周围机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(1): 232-238.
- [8] 尹鸿智,刘倩,金佳燕,等. 基于数据挖掘技术分析针刺治疗功能性消化不良的临床选穴规律[J]. 中国医药导报, 2021, 18(30): 136-140.
- [9] 马宁,刘佳惠,赵玮滢,等. 基于代谢组学技术的针灸效应机制研究进展及展望[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56 (12): 87-90.
- [10] 吕林,唐旭东,王风云,等. 胃动力障碍型功能性消化不良动物模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(8): 944-949.
- [11] 龙涛,郭保君,赵映,等. 基于复合因素诱导功能性消化不良大鼠模型的研究评述[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 102-106.
- [12] 余倩. 电针“神门”、“太渊”穴对急性心肌缺血家兔事件相关电位P50、MMN的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2014.
- [13] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第2部分:大鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 351-352.
- [14] 马婷婷,刘迈兰,梁繁荣. 系统生物学与针灸现代化[J]. 针刺研究, 2008, 33(6): 413-415.
- [15] PUJO J, DE PALMA G, LU J, et al. Gut microbiota modulates visceral sensitivity through calcitonin gene-

- related peptide (CGRP) production [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1):2188874.
- [16] CAMILLERI M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(1):3-10.
- [17] FUJII A, YONEDA M, OHTANI M, et al. Gastric dysmotility associated with accumulation of mitochondrial A3243G mutation in the stomach [J]. *Intern Med*, 2004, 43(12):1126-1130.
- [18] SEOK C, HYUNG JL, HOON DS, et al. Effect of adenosine-1 receptor activation on pacemaker activity of interstitial cells of Cajal from mouse colon [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(2):67-73.
- [19] DAVILA A, LIU L, CHELLAPPA K, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide is transported into mammalian mitochondria [J]. *Elife*, 2018, 7:e33246. doi: 10.7554/eLife.33246.
- [20] BASSIL AK, BOURDU S, TOWNSON KA, et al. UDP-glucose modulates gastric function through P2Y14 receptor-dependent and -independent mechanisms [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(4):G923-G930.
- [21] JANG EY, HONG KB, CHANG YB, et al. In vitro prebiotic effects of malto-oligosaccharides containing water-soluble dietary fiber [J]. *Molecules*, 2020, 25(21):5201.
- [22] LUO Z, WANG H, LIN S, et al. Study on the levels of N-nitrosamine compounds and untargeted metabolomics in patients with colorectal cancer [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(11):3483-3496.
- [23] JASIELSKI P, PIĘDEL F, PIWEK M, et al. Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):3113.
- [24] 李永明, 门小明, 陶新等. 牛磺酸对育肥猪生长性能、肉品质、抗氧化功能及肌肉能量代谢的影响 [J]. *动物营养学报*, 2023, 35(2):803-812.
- [25] 王和伟, 叶继丹, 陈建春. 牛磺酸在鱼类营养中的作用及其在鱼类饲料中的应用 [J]. *动物营养学报*, 2013, 25(7):1418-1428.
- [26] 白雪仪, 黄锭, 谢盼, 等. 尿苷对线粒体功能的影响 [J]. *生物工程学报*, 2023, 39(9):3695-3709.
- [27] ZHANG J, WANG X, WANG F, et al. Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105:154374. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154374.
- [28] YANG W, YU T, HUANG X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4457.
- [29] FUKUDA T, MAJUMDER K, ZHANG H, et al. Adenine inhibits TNF- α signaling in intestinal epithelial cells and reduces mucosal inflammation in a dextran sodium sulfate-induced colitis mouse model [J]. *J Agric Food Chem*, 64(21):4227-4234.
- [30] 李晓陵, 刘阳, 王丰, 等. 基于 fMRI 的针刺“四关”穴治疗机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(20):88-90.
- [31] 蒋海琳, 徐晓红, 赵晋莹, 等. 膻穴配伍效应: 增加“效应”与扩大“效域” [J]. *中国针灸*, 2023, 43(11):1275-1278.

Effects of Electroacupuncture at "Neiguan" (PC6) - "Zhongwan" (RN12) for Rats with Functional Dyspepsia on Gastric Motility and Metabolites of Antral Tissue

ZHOU Jingying, YIN Hongzhi, LIU Qian, XU Xuan, LAI Yitian, ZHANG Guoshan, ZHONG Huan, LIU Mi
School of Acupuncture, Moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208

ABSTRACT Objective To investigate the possible mechanism of electroacupuncture at "Neiguan" (PC6) and "Zhongwan" (RN12) in the treatment of functional dyspepsia (FD). **Methods** SPF male SD rats were randomly divided into model group, Neiguan (PC6) group, Zhongwan (RN12) group, and Neiguan-Zhongwan (PC6-RN12) group, with 8 rats in each group. Except for the normal group, the other groups of rats were cogauged with 0.1% sucrose iodoacetamide solution combined with small platform standing training to establish FD rat models. After successful modeling, the rats in the normal group and model group were tied up for 30 min/d for 7 days; the Neiguan group, Zhongwan group, and Neiguan-Zhongwan group were treated with electroacupuncture intervention at "Neiguan" (PC6), "Zhongwan" (RN12), and "Neiguan" - "Zhongwan" (PC6-RN12) acupoints, respectively, using continuous wave, frequency of 2 Hz, current intensity of 1 mA, 30 min/d, and continuous intervention for 7 days. The general condition of rats in each group was observed. After treatment, the body weight and food intake of rats were measured, and the gastric emptying rate was calculated; HE staining was performed on the gastric antrum tissue of rats to observe the histopathologic changes; the expressions of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and Ghrelin

protein in gastric antrum were detected by Western Blot; the metabolites in gastric antrum tissues were detected by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), and differential metabolites were screened by correlation analysis, then Metabo Analyst 5.0 and KEGG databases were used for metabolic pathway analysis. **Results** Under light microscope, the gastric antrum structure was complete and the glands were abundant. No obvious inflammation and edema were found in gastric mucosa. Compared with the normal group, the body weight, food intake, and gastric empty rate of rats in model group decreased, the expression of Ghrelin protein decreased and the expression of CGRP protein increased in gastric antrum tissue ($P < 0.01$). Compared with model group, the body weight, food intake, and gastric empty rate of rats in Neiguan group, Zhongwan group and Neiguan-Zhongwan group all increased, CGRP protein expression decreased in Neiguan group, and Ghrelin protein expression increased and CGRP protein expression decreased in Zhongwan group and Neiguan-Zhongwan group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with Neiguan-Zhongwan group, Ghrelin protein expression decreased and CGRP protein expression increased in Neiguan group and Zhongwan group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Metabolomics results showed that compared with normal group, the content of metabolites adenosine diphosphate ribose, adenosine monophosphate and adenosine diphosphate in gastric antrum tissue of model group decreased; compared with model group, the contents of adenosine diphosphate, adenosine diphosphate and citicoline in Neiguan group increased, the contents of nicotine adenine dinucleotide, cytidine diphosphate ethanolamine and citicoline in Zhongwan group increased, and the contents of adenosine diphosphate, cytidine diphosphate and citicoline in Neiguan-Zhongwan group increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, the main metabolic pathways of different metabolites in PC6-RN12 group were glycerophospholipid metabolism, taurine and hypotaurine metabolism, purine metabolism, starch and sucrose metabolism. **Conclusion** Electroacupuncture at "Neiguan" and "Zhongwan" acupoints can effectively regulate gastrointestinal motility and improve FD symptoms in FD rats, and the effect is better than that of "Neiguan" or "Zhongwan" acupoints alone. The mechanism may be related to the influence of related metabolites on energy metabolism, glucose metabolism and nucleotide metabolism, thereby regulating gastrointestinal motility hormones.

Keywords functional dyspepsia; electroacupuncture; Neiguan (PC6); Zhongwan (RN12); gastric motility; metabolomics; calcitonin gene-related peptide; ghrelin

(收稿日期: 2024-02-29; 修回日期: 2024-04-13)

[编辑: 邓媛]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”, 2023 年再次入选“T1 级中医药英文科技期刊目录”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.cn> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。联系电话: 010-64089190。

联系地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。